

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 12 月 1 日 (01.12.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/113550 A1

(51) 国際特許分類: C07D 417/04, A61K 31/506, 31/5377, 31/551, A61P 35/00, C07D 417/14 // A61P 43/00

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/009119

(22) 国際出願日: 2005 年 5 月 19 日 (19.05.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-150962 2004 年 5 月 20 日 (20.05.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 友賀 英雄 (TOMOZANE, Hideo) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 安藤 亮一 (ANDO, Ryoichi) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 大池 進介 (OIKE, Shinsuke) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

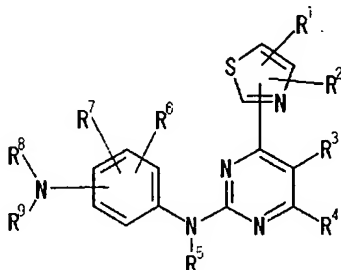
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVE AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: アミノピリミジン誘導体及びその医薬としての用途



(1)

(57) Abstract: An aminopyrimidine compound represented by the following general formula (I), pharmaceutically acceptable salt, hydrate, water adduct, and solvate. These compounds were found to potently inhibit protein kinases, especially aurora 2 kinase, and be capable of sufficiently acting in the living body. The invention has been thus completed. [Chemical formula 1]

(57) 要約: 下記一般式 (I) により表されるアミノピリミジン化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物がプロテインキナーゼ、特に、オーロラ 2 キナーゼを強力に阻害しかつ生体内で十分作用しうる化合物であることを見出し、本発明を完成するに至った。【化 1】

WO 2005/113550 A1

## 明 細 書

### アミノピリミジン誘導体及びその医薬としての用途

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、新規なアミノピリミジン化合物及びそれを有効成分とする医薬に関するものである。

#### 背景技術

- [0002] プロテインキナーゼは、細胞外の媒介物質及び環境の変化に反応して細胞の活性化、成長及び分化をコントロールするシグナル伝達に関与することが知られている。プロテインキナーゼは、一般に、そのリン酸化の基質によってセリン／スレオニンキナーゼとチロシンキナーゼの2つのグループに分類される。
- [0003] プロテインキナーゼの異常な活性化は、細胞の異常増殖を伴う多数の疾患を引き起こすことが知られている。例えば、癌、腫瘍、過生、肺線維症、脈管形成、乾癬、アテローム、血管形成術後の狭窄又は再狭窄のような血管内平滑筋増殖のような過増殖障害が挙げられる。
- [0004] ここで、悪性腫瘍は、癌細胞が多段階的遺伝子変化を経て細胞制御の破綻を引き起こした結果生じる。典型的な癌細胞は周りの組織を侵襲する能力及び異なる器官部位へ転移する能力に加え、異常に高度な増殖能を獲得している。細胞増殖での正常な調節の欠損は、細胞周期の進行を制御するシグナル伝達系の異常から発生することが考えられる。
- [0005] 真核生物では、細胞周期は主としてタンパク質リン酸化のシグナル伝達経路によって制御されており、この制御にかかわるいくつかのプロテインキナーゼが同定されている。
- [0006] これらのプロテインキナーゼの一つとしてオーロラキナーゼが挙げられる。オーロラキナーゼファミリーは現時点で少なくとも3種類の関連する蛋白質ファミリーである。オーロラキナーゼは高度に保存されたセリン／スレオニンキナーゼであり、細胞周期のM期に発現することからM期の進行に重要な酵素と考えられている。酵母やショウジョウバエ、線虫を用いたオーロラ2キナーゼ相同遺伝子の機能阻害実験からもこのキ

ナーゼファミリーのM期における重要性が示唆された(非特許文献1及び非特許文献2)。またオーロラ2キナーゼが多くの癌で過剰発現している事実(非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6及び非特許文献7)や、実験的に正常細胞でオーロラ2キナーゼを過剰発現した場合に細胞が癌化の兆候を示す事実が明らかとなった(非特許文献8)。

[0007] また、ヒト腫瘍細胞系をアンチセンスオリゴヌクレオチド処理によりオーロラ2キナーゼの発現が抑制され、細胞増殖が抑制されることが示された(特許文献1)。このことは、オーロラ2キナーゼの活性を阻害することは細胞の異常増殖を抑制することが可能であり、癌をはじめとする細胞の異常増殖を伴う多数の疾患の治療に有用であると考えられる。

[0008] オーロラ2キナーゼを阻害する低分子は特許等でいくつか報告されている。例えば、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5及び非特許文献9が挙げられる。

[0009] また、4位にチアゾール環を有するアミノピリジン化合物は以下の特許等で報告がある。例えば、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10及び非特許文献10が挙げられるが、これらにオーロラ2キナーゼ阻害活性に関する記載はない。

特許文献1:特開2002-95479号公報

特許文献2:WO2001-21595号公報

特許文献3:WO2002-22601号公報

特許文献4:WO2002-96905号公報

特許文献5:WO2004-5283号公報

特許文献6:WO1997-19065号公報

特許文献7:WO2001-72745号公報

特許文献8:WO2002-46170号公報

特許文献9:WO2003-11838号公報

特許文献10:WO2003-29249号公報

非特許文献1:David M. Gloverら、Cell、81巻95～105項1995年

非特許文献2:Daniela Berdnikら、Current Biology、12巻640～647項2002年

非特許文献3: Hongyi Zhouら、Nature Genetics、20巻189～193項1998年

非特許文献4: Takuji Tanakaら、Cancer Research、59巻2041～2044項1999年

非特許文献5: C. Sakakuraら、British Journal of Cancer、84巻824～831項2001年

非特許文献6: Subrata Senら、Journal of the National Cancer Institute、94巻1320～1329項2002年

非特許文献7: Donghui Liら、Clinical Cancer Research、9巻991～997項2003年

非特許文献8: James R. Bischoffら、EMBO Journal、17巻3052～3065項1998年

非特許文献9: Elizabeth A. Harringtonら、Nature Medicine Advanced Online Publication、2004年2月22日号

非特許文献10: Shudong Wangら、Journal of Medicinal Chemistry、47巻1662～1675項2004年

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

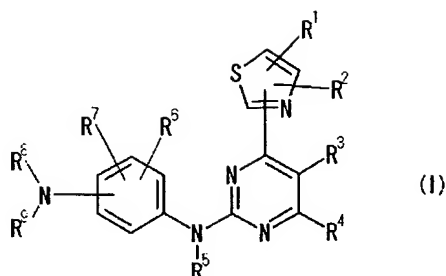
- [0010] オーロラ2キナーゼを阻害する物質はいくつか報告があるが、未だ疾患の治療に十分な生物活性を有するものは見つかっていない。本発明の課題は、癌をはじめとする細胞増殖性疾患の治療に有用なオーロラ2キナーゼ阻害剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0011] 本発明はかかる状況を鑑み鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(I)により表されるアミノピリミジン化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物がプロテインキナーゼ、特に、オーロラ2キナーゼを強力に阻害しかつ生体内で十分作用しうる化合物であることを見出し本発明を完成するに至った。
- [0012] 即ち、本発明の要旨は以下の通りである。

#### (1) 下記式(I)

[0013] [化1]



[0014] [式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同一又は異なってハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はアシルアミノを示し、

$R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシを示し、

$R^5$ は水素原子、アルキル又はアシルを示し、

$R^6$ 及び $R^7$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ニトロ又はシアノを示し、

$R^8$ は $COR^{10}$ 、 $CO_2R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CSNR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2R^{10}$ 又は $OR^{10}$ を示し[式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、同一又は異なって $-T-R^{12}$ (式中、 $T$ は、存在しないか、 $C_{1-6}$ のアルキレン、 $C_{2-6}$ のアルケニレン、 $C_{2-6}$ のアルキニレン又はそのアルキレン、アルケニレン、アルキニレンのうち1から3個のメチレンを $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{14})-$ 、 $-OC(=O)N(R^{14})-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-N(R^{14})O-$ 、 $N(R^{14})C(=O)-$ 、 $-N(R^{14})C(=O)O-$ 、 $-N(R^{14})C(=O)N(R^{15})-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $NR^{14}S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})C(NH)N(R^{15})-$ 、酸素原子又は硫黄原子で置換したものいずれかを示し(式中、 $R^{14}$ 及び $R^{15}$ は、同一又は異なって水素又はアルキルを示す。)、 $R^{12}$ は水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルキル、アミノ、シクロアルキル、複素環又はアリールを示す。]又は $R^{10}$ と $R^{11}$ が相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基を示す。]、

$R^9$ は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はアシルを示すが、 $R^8$ が $OR^{10}$ を示す場合は、 $R^9$ は水素原子を示し、又は、

$R^8$ 及び $R^9$ は、相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基を示す。]  
で表される化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

(2) 上記式(I)中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なって水素原子又はアルキルを示し、  
 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ又は  
アルコキシを示し、

$R^8$ は $COR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2R^{10}$ 又は $OR^{10}$ 示し[式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、同一又は  
異なって $-T-R^{12}$ {式中、Tは、存在しないか、 $C_{1-6}$ のアルキレン又はそのアルキレ  
ンのうち1から3個のメチレンを $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{14})-$ 、 $-$   
 $N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})C(=O)-$ 又は酸素原子で置換したもののいずれかを示す。}又  
は $R^{10}$ と $R^{11}$ が相互に結合する窒素原子とともに、さらに、酸素原子、硫黄原子及びN  
Hから選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい5から7員  
環を形成する基を示す。]、

$R^9$ は水素原子、アルキル又はアシルを示すか、又は、

$R^8$ 及び $R^9$ は、相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基を示す上  
記(1)に記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

(3) 上記式(I)中、 $R^1$ 及び $R^2$ が同一又は異なって、アルキル又はアシルアミノを示す  
上記(1)又は(2)に記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶  
媒和物。

(4) 上記式(I)中、 $R^3$ 及び $R^4$ がそれぞれ水素原子を示す上記(1)から(3)のいずれか  
に記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

(5) 上記式(I)中、 $R^5$ が水素原子を示す上記(1)から(3)のいずれかに記載の化合物  
、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

(6) 上記式(I)中、 $R^3$ 及び $R^4$ がそれぞれ水素原子を示し、 $R^5$ が水素原子を示す上記  
(1)から(5)のいずれかに記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又  
は溶媒和物。

(7) 上記(1)から(6)で表されるアミノピリミジン化合物又はその医薬上許容される塩  
、水和物、水付加物及び溶媒和物を含有することを特徴とする癌の予防及び／又は  
治療剤。

## 発明の効果

- [0015] 本発明によれば、上記一般式(I)で表わされるアミノピリミジン化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む癌治療薬を提供することができる。

## 発明を実施するための最良の形態

- [0016] 以下、本発明を詳細に説明する。
- [0017] 本発明の上記一般式(I)で表される各置換基を以下に定義する。
- [0018]  $R^1$ 又は $R^2$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。
- [0019]  $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」としては、 $C_{1-6}$ のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)が挙げられ、 $C_{1-3}$ のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)が好ましく、特にメチルが好ましい。
- [0020]  $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルコキシ」としては、例えば $C_{1-6}$ のアルコキシが挙げられ、具体的にはメキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ等が挙げられ、好ましくはメキシが挙げられる。
- [0021]  $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキルアミノ」としては、例えば $C_{1-6}$ のアルキルアミノが挙げられ、具体的にはメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルが挙げられ、好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノが挙げられる。
- [0022]  $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アシルアミノ」としては、例えば $C_{1-6}$ のアシルアミノが挙げられ、具体的にはホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノが挙げられ、好ましくはアセチルアミノが挙げられる。
- [0023]  $R^1$ 又は $R^2$ で示されるアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ又はアシルアミノは、置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、例えば、 $C_{1-6}$ のアルキル(例、メチル、エチル等)、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ のアルコキシ、オキソ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ のアルコキシカルボニル

(例、tert-ブトキシカルボニル等)、アシル(例、ホルミル等)、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、アルキルアミド、カルバモイル、スルファニル、アルキルスルファニル、スルフィノ、アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、スルファモイル、アルキルスルファモイル等が挙げられる。

- [0024]  $R^3$ 又は $R^4$ で示される「ハロゲン原子」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。
- [0025]  $R^3$ 又は $R^4$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる。
- [0026]  $R^3$ 又は $R^4$ で示される「アルコキシ」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。
- [0027]  $R^3$ 又は $R^4$ で示される、アルキル又はアルコキシは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。
- [0028]  $R^5$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる。
- [0029]  $R^5$ で示される「アシル」としては、例えば炭素数が1から6のアシルが挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリル等が挙げられ、好ましくはアセチルが挙げられる。
- [0030]  $R^5$ で示される、アルキル又はアシルは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。
- [0031]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「ハロゲン原子」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられ、好ましくは塩素原子が挙げられる。
- [0032]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる。
- [0033]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アルコキシ」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられ、好ましくはメキシが挙げられる。
- [0034]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アルキルアミノ」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキルアミノ」と同様のものが挙げられ、好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノが挙げられる。



- [0035]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アシルアミノ」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アシルアミノ」と同様のものが挙げられる。
- [0036]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アルキルカルバモイル」としては、例えば $C_{1-6}$ のアルキルカルバモイルが挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。
- [0037]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば $C_{1-6}$ のアルコキシカルボニルが挙げられ、具体的にはメキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル等が挙げられる。
- [0038]  $R^6$ 及び $R^7$ で示される「アルキルスルファモイル」としては、例えば $C_{1-6}$ のアルキルスルファモイルが挙げられ、具体的にはメチルスルファモイル、エチルスルファモイル等が挙げられる。
- [0039]  $R^6$ 又は $R^7$ で示される、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アルコキシカルボニル又はアルキルスルファモイルは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。
- [0040]  $R^9$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられ、好ましくはメチルが挙げられる。
- [0041]  $R^9$ で示される「アルコキシ」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。
- [0042]  $R^9$ で示される「アシル」としては、前記 $R^4$ で示される「アシル」と同様のものが挙げられ、好ましくはアセチル、ブチリル及びベンゾイルが挙げられる。
- [0043]  $R^9$ で示される、アルキル、アルコキシ又はアシルは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。
- [0044]  $R^8$ 及び $R^9$ が、相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基としては、5から7員環中、酸素原子、硫黄原子及び $N-R^{13}$  ( $R^{13}$ は水素原子、アルキル、アラキル又はアシルを示す。)から選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよい。5ないし7員環としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリ

ン、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、イソオキサゾールが挙げられる。また、5から7員環は、置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられ、その他にも酸素原子などが挙げられる。

[0045]  $R^{10}$ 及び $R^{11}$ が、相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基としては、5から7員環中、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよい。5ないし7員環としては、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、イソオキサゾールが挙げられる。また、5から7員環は、置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。

[0046]  $R^{12}$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられるが、好ましくは $C_{1-4}$ のアルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、トリフルオロエチルが挙げられる。

[0047]  $R^{12}$ で示される「ハロゲン原子」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられ、好ましくは塩素原子と臭素原子が挙げられる。

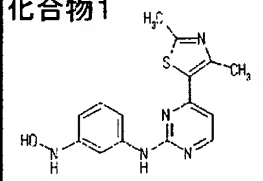

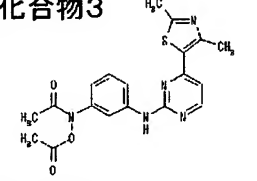
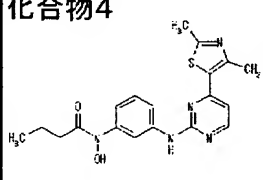

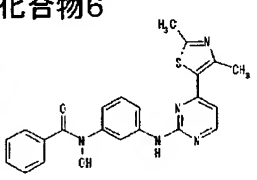
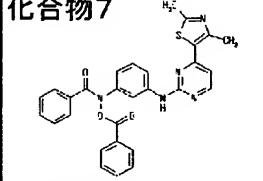


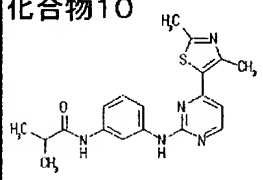

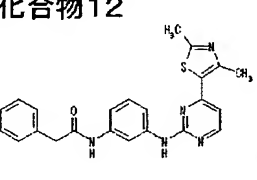
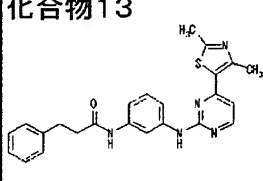

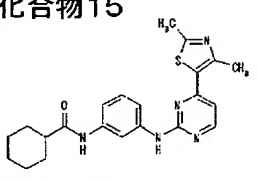
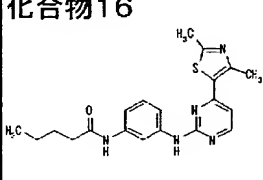
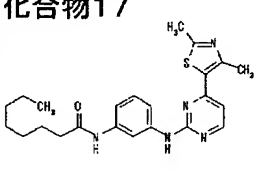
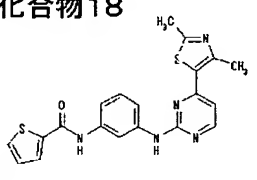
[0048]  $R^{12}$ で示される「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-8}$ のシクロアルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシルが挙げられる。

[0049]  $R^{12}$ で示される「複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員芳香族複素環又は非芳香族複素環が挙げられ、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、イソオキサゾールが挙げられ、好ましくはピペラジン、ピペリジン、モルホリン、ホモピペラジン、チオフェン、ピリジン、チアゾールが挙げられる。

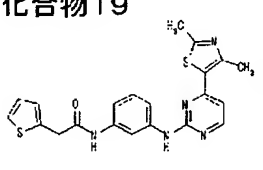
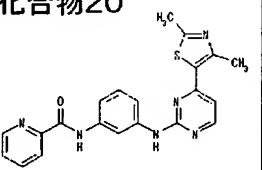
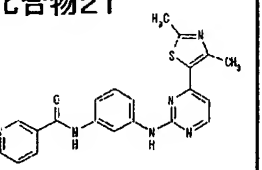

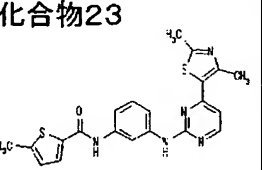
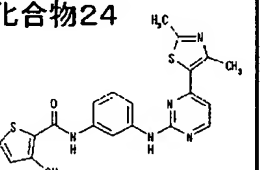
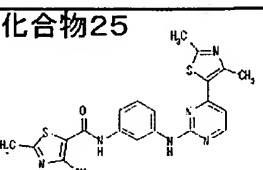
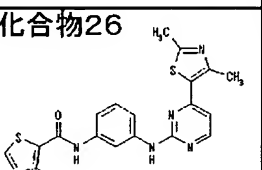
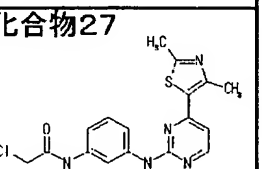
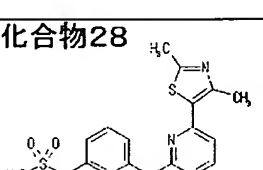
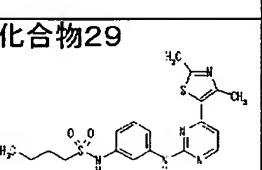
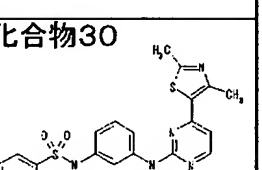
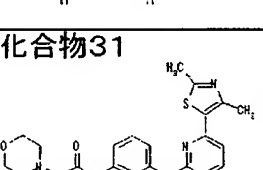
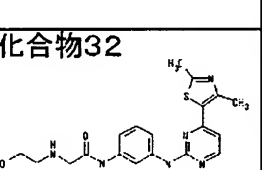
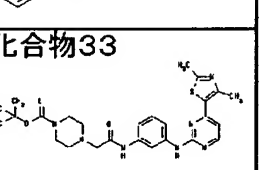
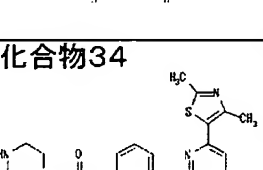
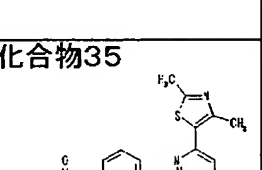
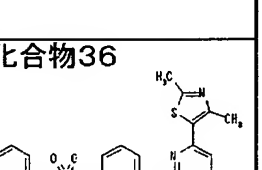
[0050]  $R^{12}$ で示される「アリール」としては、単環又は縮合環が挙げられ、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

- [0051]  $R^{12}$ で示されるアルキル、アミノ、シクロアルキル、複素環又はアリールは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられ、その他にも複素環(例、4-メチルピペラジノメチル、モルホリノメチル等)等が挙げられる。
- [0052]  $R^{13}$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられる。
- [0053]  $R^{13}$ で示される「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ のアラルキルが挙げられ、具体的にはベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル等が挙げられる。
- [0054]  $R^{13}$ で示される「アシル」としては、前記 $R^4$ で示される「アシル」と同様のものが挙げられる。
- [0055]  $R^{13}$ で示される、アルキル、アラルキル又はアシルは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。
- [0056]  $R^{14}$ 及び $R^{15}$ で示される「アルキル」としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される「アルキル」と同様のものが挙げられる。
- [0057]  $R^{14}$ 及び $R^{15}$ で示されるアルキルは置換基を有していてもよい。ここで、置換基としては、前記 $R^1$ 又は $R^2$ で示される置換基と同様のものが挙げられる。
- [0058] 本発明化合物の具体例として、例えば以下の化合物が挙げられる。
- [0059] 表1

[0060] [化2]

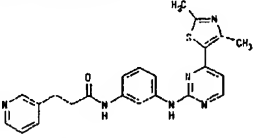
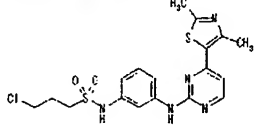
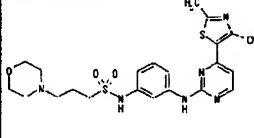
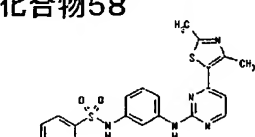
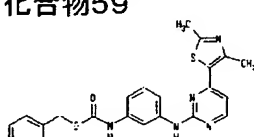
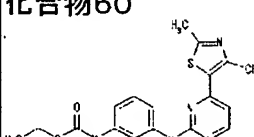
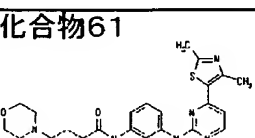
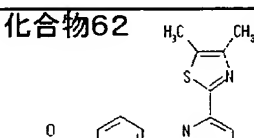
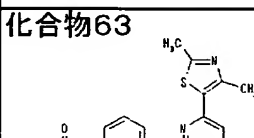
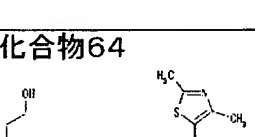
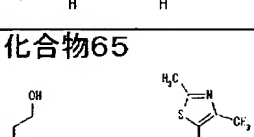
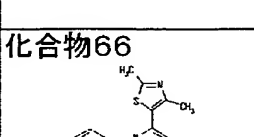
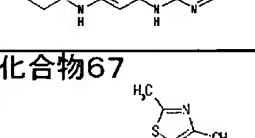
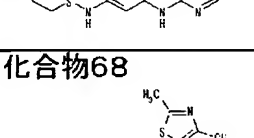
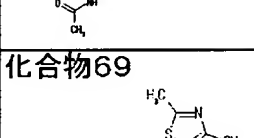
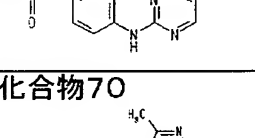
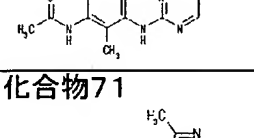
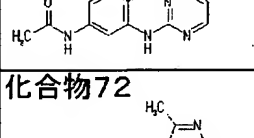
<b>化合物1</b> 	<b>化合物2</b> 	<b>化合物3</b> 
<b>化合物4</b> 	<b>化合物5</b> 	<b>化合物6</b> 
<b>化合物7</b> 	<b>化合物8</b> 	<b>化合物9</b> 
<b>化合物10</b> 	<b>化合物11</b> 	<b>化合物12</b> 
<b>化合物13</b> 	<b>化合物14</b> 	<b>化合物15</b> 
<b>化合物16</b> 	<b>化合物17</b> 	<b>化合物18</b> 

[0061] [化3]

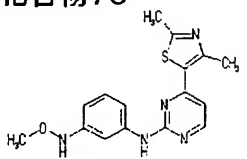
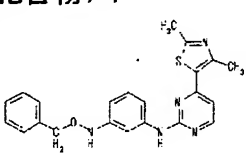
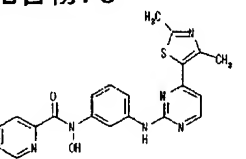
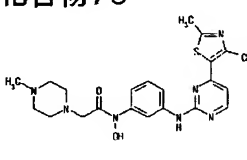
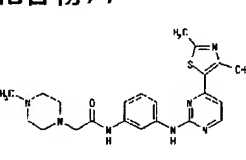
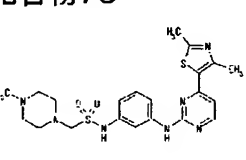
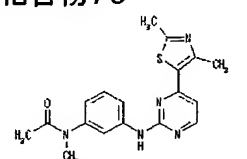
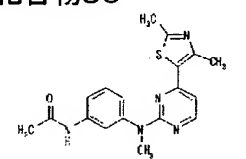
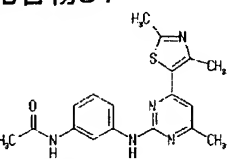
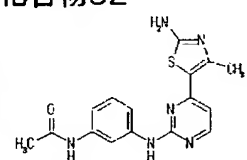
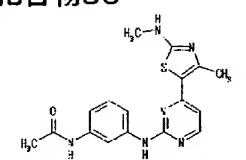
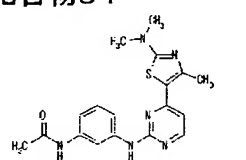
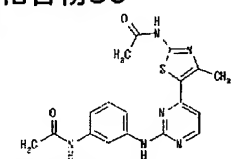
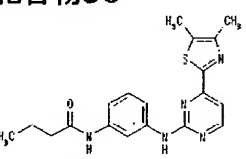
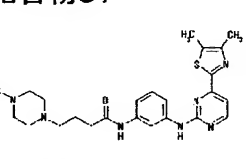
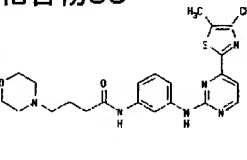
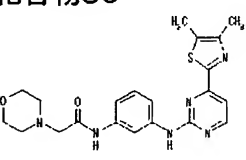
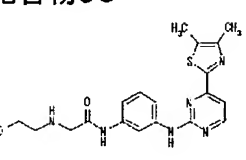
<b>化合物19</b> 	<b>化合物20</b> 	<b>化合物21</b> 
<b>化合物22</b> 	<b>化合物23</b> 	<b>化合物24</b> 
<b>化合物25</b> 	<b>化合物26</b> 	<b>化合物27</b> 
<b>化合物28</b> 	<b>化合物29</b> 	<b>化合物30</b> 
<b>化合物31</b> 	<b>化合物32</b> 	<b>化合物33</b> 
<b>化合物34</b> 	<b>化合物35</b> 	<b>化合物36</b> 



[0063] [化5]

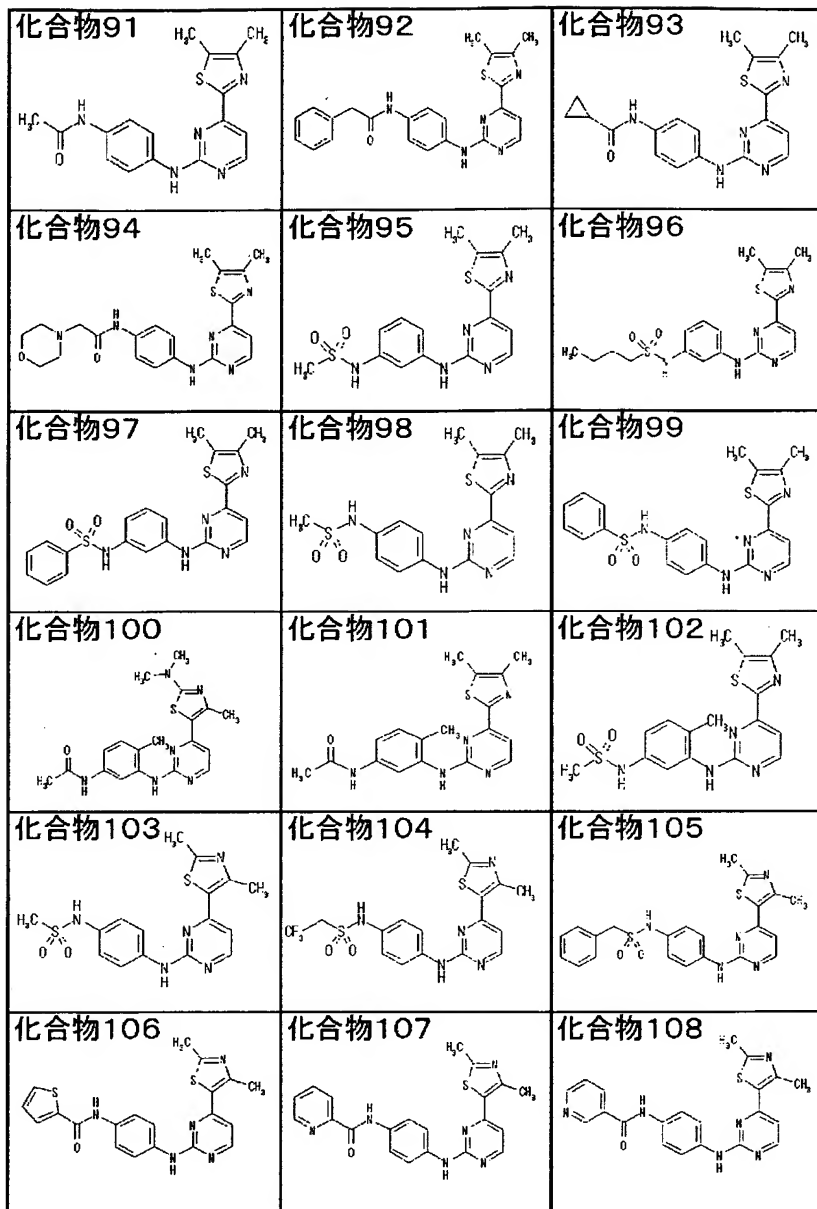
<b>化合物55</b> 	<b>化合物56</b> 	<b>化合物57</b> 
<b>化合物58</b> 	<b>化合物59</b> 	<b>化合物60</b> 
<b>化合物61</b> 	<b>化合物62</b> 	<b>化合物63</b> 
<b>化合物64</b> 	<b>化合物65</b> 	<b>化合物66</b> 
<b>化合物67</b> 	<b>化合物68</b> 	<b>化合物69</b> 
<b>化合物70</b> 	<b>化合物71</b> 	<b>化合物72</b> 

[0064] [化6]

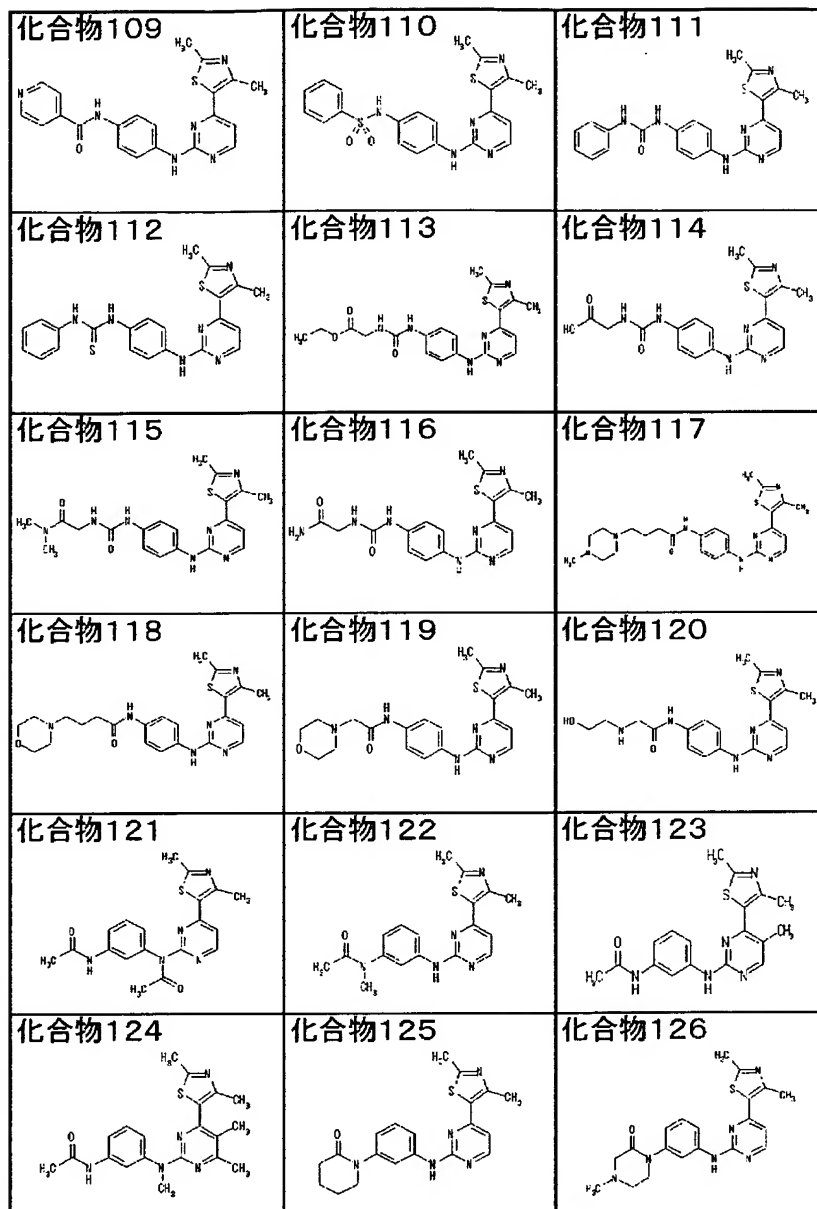
<b>化合物73</b> 	<b>化合物74</b> 	<b>化合物75</b> 
<b>化合物76</b> 	<b>化合物77</b> 	<b>化合物78</b> 
<b>化合物79</b> 	<b>化合物80</b> 	<b>化合物81</b> 
<b>化合物82</b> 	<b>化合物83</b> 	<b>化合物84</b> 
<b>化合物85</b> 	<b>化合物86</b> 	<b>化合物87</b> 
<b>化合物88</b> 	<b>化合物89</b> 	<b>化合物90</b> 



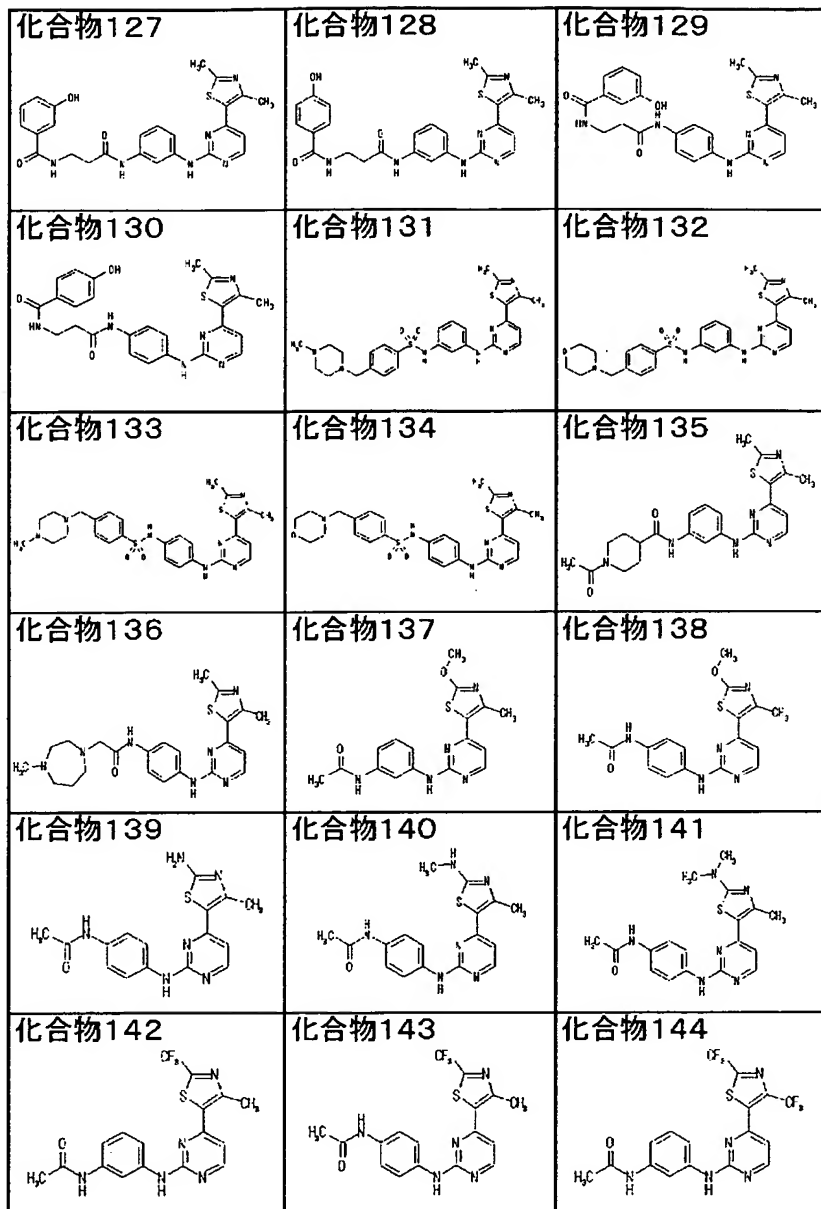
[0065] [化7]



[0066] [化8]



[0067] [化9]



[0068] 本発明の一般式(I)の化合物における医薬上許容しうる塩としては無機酸又は有機酸との酸付加塩が挙げられる。

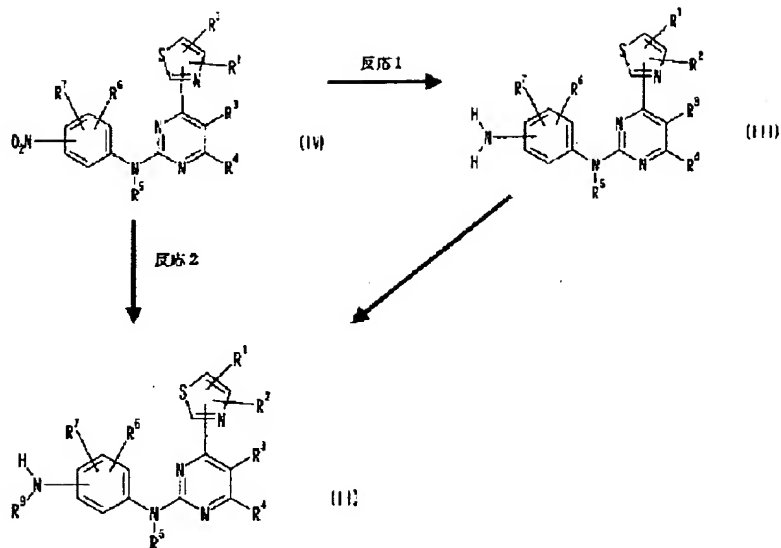
[0069] また、本発明の化合物は、水付加物、水和物及び溶媒和物として存在することもあるので、これらの水付加物、水和物及び溶媒和物もまた本発明に包含される。

[0070] 本発明の一般式(I)の化合物は、以下に述べる方法により製造できる。

[0071] 下記一般式の式中、特に示さない限り、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 又は $R^9$ は前記

の通りである。

[0072] [化10]



[0073] 1. 反応1

上記一般式(IV) (Shudong Wangら、Journal of Medicinal Chemistry、47巻1662～1675項2004年)で表される化合物を、適当な還元条件下、すなわち、鉄などの触媒の存在下で、適当な酸(例えば、酢酸または塩酸など)と適当な溶媒(例えば、エタノール、ジオキサン、水又はこれらの任意の混合溶媒など)中、60℃から100℃の条件下で、0.5時間から6時間反応させることにより、上記一般式(III)の化合物を製造することができる。

[0074] 上記一般式(III)で表される化合物を $X-R^{9'}$ (式中、 $R^{9'}$ は前記定義の $R^9$ から水素原子、ヒドロキシ又はアルコキシ基を除いた基を表し、 $X$ はハロゲン原子又は良好な脱離基を示す)と反応させることにより、上記一般式(II)(式中、 $R^9$ が水素原子、ヒドロキシ又はアルコキシ以外を示す)で表される化合物を製造することができる。

[0075] また、上記一般式(III)で表される化合物と $R^{16}-CO-R^{17}$ (式中、 $R^{16}$ 及び $R^{17}$ は、同一又は異なって適当な置換基を有していてもよいアルキル基、又は、一方が水素原子を示す)を反応させた後、水素を添加することにより、上記一般式(II)(式中、 $R^9$ が水素原子、ヒドロキシ又はアルコキシ以外を示す)で表される化合物を製造することができる。

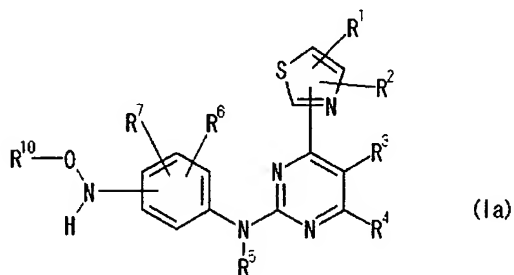
## 2. 反応2

上記一般式(IV)で表される化合物をパラジウム-炭素(Pd-C)の存在下で、水素添加反応を行い、適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール、水又はこれらの任意の混合溶媒など)中、室温条件下で1時間から12時間反応させることにより、上記一般式(II)(式中、 $R^9$ が水素原子、ヒドロキシ又はアルコキシを示す)で表される化合物を製造することができる。

[0076] さらに、上記一般式(II)で表される化合物を、 $X-COR^{10}$ 、 $X-CO_2R^{10}$ 、 $R^{10}-NCO$ 、 $R^{10}-NCS$ 又は $X-SO_2R^{10}$ ( $R^{10}$ は前記の通りであり、Xはハロゲン原子、ヒドロキシ又は良好な脱離基を示す。)のいずれかの化合物を反応させることにより、あるいは場合によってはさらに一般に用いられるアルキル化剤を用いて反応させることにより、一般式(I)で表される化合物(式中、 $R^8$ が $COR^{10}$ 、 $CO_2R^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $CSNR^{10}R^{11}$ 又は $SO_2R^{10}$ を示す)を製造することができる。

[0077] その他、上記一般式(IV)で表される化合物をパラジウム-炭素(Pd-C)の存在下で、水素添加反応を行い、適当な溶媒(例えば、エタノール、エタノール、水又はこれらの任意の混合溶媒など)中、室温条件下で1時間から12時間反応させることにより、一般式(I)中、 $R^8$ が $OR^{10}$ を示すような下記一般式(Ia)

[0078] [化11]



[0079] (式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 又は $R^{10}$ は前記の通りである)で表される化合物を製造することができる。

[0080] さらに、上記の各合成過程において適用可能な場合には、それぞれの化合物を誘導化し、当該分野に周知の方法を用いて他の化合物に変換することができる。

[0081] 上記の各合成過程では、官能基の保護又は脱保護が時々必要である。適当な保護基は官能基のタイプによって選択でき、当該分野に周知の方法を適用してもよい。

- [0082] 一般式(I)で表わされるシアノピリジン誘導体の塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物は、シアノピリジン誘導体から公知の方法により製造することができる。
- [0083] 上記方法にて得られる一般式(I)の化合物、又はその医薬上許容しうる塩、水付加物、水和物及び溶媒和物は強力なオーロラ2キナーゼ阻害作用を有し、癌予防及び／又は治療薬として有用である。
- [0084] 本発明の化合物を医薬として用いる場合の投与方法は当業者が適宜選択可能である。例えば、皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、腹腔内注射等の非経口投与、又は経口投与のいずれの投与経路を選択することも可能である。投与量は患者の年齢、健康状態、体重等の条件、同時に投与される医薬がある場合にはその種類や投与頻度等の条件、あるいは所望の効果の性質等により適宜決定することができる。一般的には、有効成分の1日投与量は0.5～300mg/kg体重、通常1～30mg/kg体重であり、一日あたり1回あるいはそれ以上に分けて投与することができる。
- [0085] また、本発明の化合物を医薬として用いる場合には、上記の有効成分と1種又は2種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。
- [0086] 経口投与に適した医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、液剤、エリキシル剤等を挙げることができ、非経口投与に適した医薬組成物としては、例えば、液剤あるいは懸濁化剤等の殺菌した液状の形態の医薬組成物を例示することができる。
- [0087] 医薬組成物の調製に用いられる製剤用添加物の種類は特に制限されず、種々医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択することが可能である。製剤用添加物は固体又は液体のいずれであってもよく、例えば固体担体や液状担体等を用いることができる。固体担体の例としては通常のゼラチンタイプのカプセルを用いることができる。また、例えば、有効成分を1種又は2種以上の製剤用添加物とともに、あるいは製剤用添加物を用いずに錠剤化することができ、あるいは粉末として調製して包装することができる。これらのカプセル、錠剤、粉末は、一般的には製剤の全重量に対して5～95重量%、好ましくは5～90重量%の有効成分を含むことができ、投与単位形態は5～500mg、好ましくは25～250mgの有効成分を含有するのがよい。液状担体としては水、あるいは石油、ピーナツ油、大豆油、ミネラル油、ゴマ油等

の動植物起源の油又は合成の油が用いられる。

- [0088] また、一般に生理食塩水、デキストロールあるいは類似のショ糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましく、特に生理食塩水を用いた注射液の場合には通常0.5～20%、好ましくは1～10%重量の有効成分を含むように調製することができる。

### 実施例

- [0089] 以下、本発明を製造例、実施例及び薬理実験例によりさらに具体的に説明するが、本発明は、これらの記載に限定されるものではない。なお、 $^1\text{H-NMR}$ は特に言及しない限りDMSO- $d_6$ を溶媒とし300MHz又は400MHzで測定した。 $^1\text{H-NMR}$ のケミカルシフト値は、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を用い、相対的なデルタ( $\delta$ )値をパーツパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s(シングレット)、d(ダブルット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、m(マルチプレット)、dd(ダブルダブルット)、brs(ブロードシングレット)等と表記した。カラムクロマトグラフィーはメルク社製又は富士シリシア化学製のシリカゲルを用いて行った。

- [0090] 製造例1 3-ニトロフェニルグアニジン

3-ニトロアニリン(20.0g、0.15mol)及びシアナミド(10.7g)の1,4-ジオキサン(150ml)溶液に氷冷下4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液(63ml)を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液に氷冷下6N水酸化ナトリウム水溶液(50.7ml)を加えた後、減圧下1,4-ジオキサンを留去した。析出した沈殿をろ取、水洗し、減圧下60℃で乾燥することにより3-ニトロフェニルグアニジン(23.8g、91%)で得た。

$^1\text{H-NMR}$ : 7.60(1H, m), 7.52(1H, brs), 7.39(1H, dd, 8Hz, 8Hz), 7.16(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 5.41(4H, brs)。

- [0091] 製造例2 3-ジメチルアミノ-1-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)プロペノン

5-アセチル-2,4-ジメチルチアゾール(20.0g、0.13mol)をエタノール(85ml)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(85.6ml)を加え4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え析出した結晶を

ろ取することにより3-ジメチルアミノ-1-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)プロペノン(18.9g、70%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 7.64(1H, d, J=12Hz), 5.32(1H, d, J=12Hz), 3.13(3H, brs), 2.58(3H, brs), 2.58(3H, s), 2.55(3H, s)。

[0092] 製造例3 (4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-(3-ニトロフェニル)アミン

3-ジメチルアミノ-1-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)プロペノン(20.0g、0.095mol)及び3-ニトロフェニルグアニジン(18.8g)の2-メトキシエタノール(400ml)溶液を20時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取することにより(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-(3-ニトロフェニル)アミン(22.5g、72%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.20(1H, s), 8.92(1H, m), 8.61(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, m), 7.82(1H, m), 7.59(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.20(1H, d, J=5Hz), 2.67(3H, s), 2.66(3H, s)。

[0093] 製造例4 N-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミン

鉄粉(8.5g)の酢酸(50ml)懸濁液を60℃で30分間攪拌した後、水(150ml)及び(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-(3-ニトロフェニル)アミン(10.0g、30.5mmol)の1, 4-ジオキサン(500ml)溶液を加え60℃で1時間攪拌した。放冷後反応液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した結晶をろ取することによりN-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミン(8.2g、90%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.31(1H, s), 8.47(1H, d, J=5Hz), 7.01(2H, m), 6.92(2H, m), 6.22(1H, m), 4.92(2H, s), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0094] 実施例1 表1の化合物1

製造例3により得られた(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-(3-ニトロフェニル)アミン(5.00g、15.3mmol)のN, N-ジメチルホルムア



ミド(100ml)溶液に10%パラジウム炭素(0.50g)を加え、水素ガス雰囲気下室温で6時間30分撹拌した。反応液をろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルとn-ヘキサンを加え析出した結晶をろ取することによりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ヒドロキシルアミン(2.05g、43%)を得た。  
1H-NMR: 9.48(1H, s), 8.49(1H, d, J=5Hz), 8.22(1H, d, J=2Hz), 8.18(1H, s), 7.38(1H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.05(2H, m), 6.46(1H, d, J=8Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0095] 実施例2 表1の化合物2

実施例1により得られたN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ヒドロキシルアミン(0.10g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(53ul)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に塩化アセチル(25ul)を加え3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)により精製し、酢酸エチルより結晶化することによりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド(0.04g、35%)を得た。

1H-NMR: 10.52(1H, s), 9.71(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.01(1H, s), 7.61(1H, m), 7.26(2H, m), 7.09(1H, d, J=5Hz), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s), 2.20(3H, s)。

[0096] 実施例3 表1の化合物3

実施例1により得られたN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ヒドロキシルアミン(0.10g、0.32mmol)及びトリエチルアミン(98ul)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に塩化アセチル(48ul)を加え3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)により精製し、エーテルより結晶化することによりN-アセチル-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド(0.05g、42%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.85(1H, s), 8.55(1H, d, J=5Hz), 7.97(1H, brs), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.38(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.13(1H, d, J=5Hz), 7.09(1H, d, J=8Hz), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s), 2.23(3H, s), 2.06(3H, s)。

[0097] 実施例4 表1の化合物4

n-ブチルクロリドを用い、表1の化合物2の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.40(1H, s), 9.71(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.04(1H, s), 7.59(1H, d, J=7Hz), 7.28(2H, m), 7.09(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 1.61(2H, m), 0.94(3H, J=8Hz)。

[0098] 実施例5 表1の化合物5

n-ブチルクロリドを用い、表1の化合物3の製造法と同様の操作によりN-ブチルオキシ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.87(1H, s), 8.55(1H, d, J=5Hz), 8.01(1H, s), 7.74(1H, d, J=7Hz), 7.39(1H, m), 7.14(1H, d, J=5Hz), 7.07(1H, d, J=8Hz), 2.64(6H, s), 2.28(2H, m), 1.58(4H, m), 0.90(6H, m)。

[0099] 実施例6 表1の化合物6

ベンゾイルクロリドを用い、表1の化合物2の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N-ヒドロキシベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.63(1H, s), 9.77(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.12(1H, s), 7.65(2H, m), 7.59(1H, m), 7.43(3H, m), 7.29(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.13(1H, d, J=9Hz), 7.10(1H, d, J=5Hz), 2.63(3H, s), 2.58(3H, s)。

[0100] 実施例7 表1の化合物7

ベンゾイルクロリドを用い、表1の化合物3の製造法と同様の操作によりN-ベンゾイルオキシ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.86(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 8.15(1H, s), 8.02(2H, d, J=7Hz), 7.76(1H, t, J=8Hz), 7.66(1H, m), 7.60(4H, m), 7.45(1H, m), 7.38(2H, m), 7.31(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.12(1H, d, J=5Hz), 7.01(1H, d, J=8Hz), 2.63(3H, s), 2.61(3H, s)。

[0101] 実施例8 表1の化合物8

製造例4により得られたN-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミン(0.30g、1.01mmol)及びトリエチルアミン(0.17ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に塩化アセチル(0.08ml)を加え室温で一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取することによりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド(0.23g、67%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.83(s, 1H), 9.61(s, 1H), 8.50(d, 1H, J=5Hz), 7.84(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.06(d, 1H, J=5Hz), 2.65(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.04(3H, s)。

[0102] 実施例9 表1の化合物9

n-ブチルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.77(1H, s), 9.60(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.90(1H, s), 7.47(1H, m), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.28(2H, t, J=7Hz), 1.62(2H, m), 0.93(3H, t, J=7Hz)。

[0103] 実施例10 表1の化合物10

iso-ブチルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)イソブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.72(1H, s), 9.60(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.95(1H, s), 7.44(1H, m), 7.20(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.62(1H, m), 1.10(6H, d, J=6Hz)。

## [0104] 実施例11 表1の化合物11

ベンゾイルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.21(1H, s), 9.67(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.15(1H, s), 7.96(2H, d, J=7Hz), 7.55(4H, m), 7.29(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.60(3H, s)。

## [0105] 実施例12 表1の化合物12

フェニルアセチルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)フェニルアセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.07(1H, s), 9.62(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.89(1H, s), 7.50(1H, m), 7.34(4H, m), 7.24(3H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 3.64(2H, s), 2.63(3H, s), 2.63(3H, s)。

。

## [0106] 実施例13 表1の化合物13

3-フェニルプロピオニルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-3-フェニルプロピオンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.81(1H, s), 9.59(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.87(1H, s), 7.50(1H, d, J=7Hz), 7.26(7H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.92(2H, t, J=8Hz), 2.63(6H, s), 2.62(2H, m)。

## [0107] 実施例14 表1の化合物14

シクロプロパンカルボニルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.08(1H, s), 9.60(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.89(1H, s), 7.49(1H, m), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.82(1H, m), 0.79(4H, m)。

## [0108] 実施例15 表1の化合物15

シクロヘキサンカルボニルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)シクロヘキサンカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.70(1H, s), 9.59(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.94(1H, s), 7.43(1H, m), 7.20(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.35(1H, m), 1.78(4H, m), 1.65(1H, m), 1.42(2H, m), 1.23(3H, m)。

[0109] 実施例16 表1の化合物16

バレリルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ペンタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.77(1H, s), 9.60(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.89(1H, s), 7.47(1H, m), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.31(2H, t, J=8Hz), 1.58(2H, m), 1.33(2H, m), 0.91(3H, t, J=8Hz)。

[0110] 実施例17 表1の化合物17

n-オクタノイルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)オクタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.76(1H, s), 9.60(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.89(1H, s), 7.48(1H, m), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.30(2H, t, J=8Hz), 1.59(2H, m), 1.29(8H, m), 0.86(3H, t, J=7Hz)。

[0111] 実施例18 表1の化合物18

2-チオフェンカルボニルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-チオフェンカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.19(1H, s), 9.69(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.11(1H, s), 8.04(1H, d, J=4Hz), 7.85(1H, d, J=6Hz), 7.54(1H, m), 7.28(2H, m), 7.23(1H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.60(3H, s)。

[0112] 実施例19 表1の化合物19

2-チオフェンアセチルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(2-チエニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.11(1H, s), 9.64(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.90(1H, s), 7.51(1H, m), 7.39(1H, m), 7.23(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 6.99(2H, m), 3.88(2H, s), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0113] 実施例20 表1の化合物20

製造例4により得られたN-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(0.30g, 1.01mmol)及びトリエチルアミン(0.32ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にピコリノイルクロリド塩酸塩(0.20g)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出した結晶をろ取することによりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ピリジン-2-カルボキサミド(0.30g, 74%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.44(1H, s), 9.71(1H, s), 8.76(1H, d, J=4Hz), 8.53(1H, d, J=5Hz), 8.25(1H, s), 8.18(1H, d, J=8Hz), 8.09(1H, m), 7.69(1H, m), 7.52(2H, m), 7.30(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0114] 実施例21 表1の化合物21

ニコチノイルクロリド塩酸塩を用い、表1の化合物20の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.41(1H, s), 9.71(1H, s), 9.12(1H, d, J=2Hz), 8.77(1H, m), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.29(1H, m), 8.15(1H, m), 7.57(2H, m), 7.31(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.61(3H, s)。

[0115] 実施例22 表1の化合物23

製造例4により得られたN-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(0.10g, 0.34mmol)、5-メチル-2-チオフェンカルボン酸(53mg)、ジイソプロピルエチルアミン(70ul)のN,N-ジメチルフォルムアミド(5ml)溶液にBOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミ

ノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファイト) (0.18g)を加え室温で一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1で溶出)により精製し、酢酸エチルとn-ヘキサンを加え析出した結晶をろ取することによりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-(5-メチルチオフェン)-2-カルボキサミド(0.09g, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.06(1H, s), 9.67(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, s), 7.84(1H, m), 7.53(1H, m), 7.26(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 6.92(1H, m), 2.64(3H, s), 2.61(3H, s)。

[0116] 実施例23 表1の化合物25

2,4-ジメチルチアゾール-5-カルボン酸を用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-(2,4-ジメチルチアゾール)-5-カルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.02(1H, s), 9.68(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 8.06(1H, s), 7.52(1H, m), 7.23(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 2.66(3H, s), 2.63(3H, s), 2.62(3H, s), 2.55(3H, s)。

[0117] 実施例24 表1の化合物27

塩化クロロアセチルを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作により2-クロロ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.21(1H, s), 9.69(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.92(1H, s), 7.54(1H, m), 7.24(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 4.25(2H, s), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0118] 実施例25 表1の化合物28

製造例4により得られたN-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン(0.30g, 1.01mmol)及びトリエチルアミン(0.17ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にメタンスルホニルクロリド(86ul)を加え室温で3時間放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾

乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した結晶をろ取することによりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド(0.29g、76%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.68(1H, s), 9.65(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.61(1H, m), 7.57(1H, m), 7.25(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.08(1H, d, J=5Hz), 6.83(1H, m), 3.00(3H, s), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0119] 実施例26 表1の化合物29

n-ブタンスルホンクロリドを用い、表1の化合物28の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンスルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.67(2H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.57(2H, m), 7.23(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.08(1H, d, J=5Hz), 6.82(1H, d, J=7Hz), 3.09(2H, t, J=8Hz), 1.67(2H, m), 1.35(2H, m), 0.83(3H, t, J=8Hz)。

[0120] 実施例27 表1の化合物30

ベンゼンスルホンクロリドを用い、表1の化合物28の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ベンゼンスルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.18(1H, s), 9.62(1H, s), 8.49(1H, d, J=5Hz), 7.80(2H, d, J=7Hz), 7.53(5H, m), 7.12(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.06(1H, d, J=5Hz), 6.68(1H, d, J=8Hz), 2.65(3H, s), 2.62(3H, s)。

[0121] 実施例28 表1の化合物31

実施例26により得られたN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-クロロアセトアミド(0.10g、0.27mmol)及びモルホリン(47ul)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5ml)に炭酸カリウム(70mg)及び触媒量のヨウ化カリウムを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=19:1で溶出)により精製し、N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2



ーモルホリンー4ーイルアセトアミド(0.11g、96%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.61(1H, s), 9.60(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.92(1H, s), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.24(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 3.64(4H, m), 3.13(2H, s), 2.64(3H, s), 2.64(3H, s), 2.53(4H, m)。

[0122] 実施例29 表1の化合物32

エタノールアミンを用い、表1の化合物31の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アセトアミドを得た。その後、4N塩酸/酢酸エチルで処理することにより塩酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.48(1H, s), 9.72(1H, s), 8.94(2H, brs), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.91(1H, s), 7.58(1H, m), 7.26(2H, m), 7.09(1H, d, J=5Hz), 3.71(2H, t, J=5Hz), 3.10(2H, m), 2.66(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0123] 実施例30 表1の化合物33

1-tertブトキシカルボニルピペラジンをを用い、表1の化合物31の製造法と同様の操作により2-(4-tertブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.60(2H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.92(1H, s), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.24(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 3.37(4H, m), 3.16(2H, s), 2.63(6H, s), 1.40(9H, s)。

[0124] 実施例31 表1の化合物35

メトキシアセチルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-メトキシアセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.62(1H, s), 9.59(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.97(1H, s), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.24(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 4.00(2H, s), 3.39(3H, s), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s)。

実施例32 表1の化合物36

フェニルメタンスルホンクロリドを用い、表1の化合物28の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)フェニルメタンスルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.79(1H, s), 9.70(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 7.61(2H, m), 7.35(3H, m), 7.31(2H, m), 7.25(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 6.81(1H, m), 4.47(2H, s), 2.64(3H, s), 2.62(3H, s)。

[0125] 実施例33 表1の化合物37

4-ブロモブチリルクロリドを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作により4-ブロモ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.89(1H, s), 9.62(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.90(1H, s), 7.49(1H, m), 7.22(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 3.60(2H, t, J=6Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 2.12(2H, m)。

[0126] 実施例34 表1の化合物38

N-t-ブトキシカルボニルグリシンを用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作により2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.80(1H, s), 9.64(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.87(1H, s), 7.52(1H, m), 7.23(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 6.99(1H, t, J=5Hz), 3.73(2H, d, J=5Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.40(9H, s)。

[0127] 実施例35 表1の化合物39

N-t-ブトキシカルボニル-β-アラニンを用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作により3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.85(1H, s), 9.62(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.88(1H, s), 7.50(1H, d, J=7Hz), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 6.82(1H, m), 3.22(2H, dd, J=6, 13Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.38(9H, s)。

[0128] 実施例36 表1の化合物40

N-*t*-ブトキシカルボニル- $\gamma$ -アミノブタン酸を用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作により4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミドを得た。  
1H-NMR: 9.80(1H, s), 9.61(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.89(1H, s), 7.48(1H, d, J=7Hz), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 6.83(1H, m), 2.97(2H, dd, J=6, 13Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.30(2H, t, J=7Hz), 1.70(2H, m), 1.38(9H, s)。

[0129] 実施例37 表1の化合物41

実施例34により得られた2-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド(0.31g, 0.68mmol)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液に4N塩酸/1,4-ジオキサン(5ml)を加え、室温で一晩放置する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取することにより2-アミノ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド・塩酸塩(0.25g, 94%)を得た。

1H-NMR: 10.50(1H, s), 9.78(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.21(3H, brs), 7.90(1H, s), 7.58(1H, m), 7.28(2H, m), 7.10(1H, d, J=5Hz), 3.78(2H, m), 2.67(3H, s), 2.65(3H, s)。

[0130] 実施例38 表1の化合物42

実施例35により得られた3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンアミドを用い、表1の化合物41の製造法と同様の操作により3-アミノ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンアミドを得た。

1H-NMR: 10.11(1H, s), 9.68(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.88(4H, m), 7.52(1H, d, J=8Hz), 7.26(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 3.08(2H, m), 2.73(2H, t, J=7Hz), 2.66(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0131] 実施例39 表1の化合物43

実施例36により得られた4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-(4-(2,4-

ージメチルチアゾールー5ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ)フェニル)ブタンアミドを用い、表1の化合物41の製造法と同様の操作により4ーアミノNー(3ー(4ー(2, 4ージメチルチアゾールー5ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ)フェニル)ブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.96(1H, s), 9.65(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.89(4H, m), 7.51(1H, d, J=8Hz), 7.23(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 2.85(2H, m), 2.66(3H, s), 2.64(3H, s), 2.44(2H, t, J=7Hz), 1.87(2H, m)。

[0132] 実施例40 表1の化合物47

2, 2, 2ートリフルオロエタンスルホニルクロリドを用いて、表1の化合物28の製造法と同様の操作によりNー(3ー(4ー(2, 4ージメチルチアゾールー5ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ)フェニル)ー(2, 2, 2ートリフルオロエタン)スルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.37(1H, s), 9.69(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, m), 7.58(1H, m), 7.27(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 6.84(1H, dd, J=6, 8Hz), 4.46(2H, J=9Hz), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0133] 実施例41 表1の化合物48

製造例4により得られたNー(4ー(2, 4ージメチルチアゾールー5ーイル)ピリミジンー2ーイル)ベンゼンー1, 3ージアミン(0.10g, 0.34mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液にイソシアン酸フェニル(40ul)を加え室温で一晩放置した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ取することによりNー(3ー(4ー(2, 4ージメチルチアゾールー5ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ)フェニル)ーN'ーフェニルウレア(0.1g, 71%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.62(1H, s), 8.64(1H, s), 8.55(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.74(1H, s), 7.45(3H, m), 7.28(2H, m), 7.20(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 6.96(1H, t, J=7Hz), 2.64(3H, s), 2.62(3H, s)。

[0134] 実施例42 表1の化合物49

イソシアン酸酢酸エチルを用い、表1の化合物48の製造法と同様の操作によりNー(3ー(4ー(2, 4ージメチルチアゾールー5ーイル)ピリミジンー2ーイルアミノ)フェニル)ーN'ーエトキシカルボニルメチルウレアを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.56(1H, s), 8.67(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.62(1H, s), 7.41(1H, m), 7.15(2H, m), 7.05(1H, d, J=5Hz), 6.46(1H, t, J=6Hz), 4.12(2H, q, J=7Hz), 3.87(2H, d, J=6Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.21(t, J=7Hz)。

[0135] 実施例43 表1の化合物50

実施例42により得られたN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N'-エトキシカルボニルメチルウレア(0.20g, 0.47mmol)のテトラヒドロフラン(6ml)及びメタノール(4ml)溶液に4M水酸化リチウム水溶液(0.59ml)を加え、60℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水と1N塩酸水溶液を加え液性を酸性にして室温で放置した。生じた沈殿をろ取することにより(3-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ウレイド)酢酸(0.17g, 91%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 12.52(1H, brs), 9.55(1H, s), 8.64(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.61(1H, s), 7.39(1H, m), 7.16(2H, m), 7.05(1H, d, J=5Hz), 6.37(1H, t, J=6Hz), 3.80(2H, d, J=6H, ), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0136] 実施例44 表1の化合物51

3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸を用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-(3, 3, 3-トリフルオロプロパン)アミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.20(1H, s), 9.69(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 7.92(1H, s), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.25(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 3.51(2H, q, J=9Hz), 2.64(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0137] 実施例45 表1の化合物52

製造例4により得られたN-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミン(0.10g, 0.34mmol)、4-(ジメチルアミノ)ブタン酸・塩酸塩(62mg)、ジイソプロピルエチルアミン(140ul)のN, N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液にBOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファイト)(0.18g)を加え室温で一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を

留去した。残渣を酢酸エチルに溶解した後、4N塩酸／酢酸エチル溶液を加え減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え生じる沈殿をろ取することにより4-ジメチルアミノ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミド・塩酸塩(0.06g, 39%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.35(1H, brs), 10.02(1H, s), 9.69(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.88(1H, s), 7.51(1H, d, J=9Hz), 7.24(2H, m), 7.08(1H, d, J=5Hz), 3.07(2H, m), 2.76(3H, s), 2.75(3H, s), 2.66(3H, s), 2.64(3H, s), 2.44(2H, t, J=7Hz), 1.97(2H, m)。

[0138] 実施例46 表1の化合物53

イソチオシアン酸メチルを用い、表1の化合物48の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N'-メチルチオウレアを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.72(1H, s), 9.48(1H, brs), 8.53(1H, d, J=5Hz), 7.83(1H, s), 7.60(1H, brs), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.25(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.10(1H, d, J=5Hz), 6.92(1H, d, J=8Hz), 2.90(3H, d, J=4Hz), 2.66(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0139] 実施例47 表1の化合物55

3-(3-ピリジル)プロピオン酸を用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-3-(ピリジン-3-イル)プロパンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.84(1H, s), 9.62(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 8.40(1H, d, J=5Hz), 7.86(1H, s), 7.67(1H, d, J=8Hz), 7.50(1H, m), 7.31(1H, m), 7.21(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.94(2H, t, J=8Hz), 2.66(2H, t, J=8Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0140] 実施例48 表1の化合物56

3-クロロプロパンスルホニルクロリドを用いて、表1の化合物28の製造法と同様の操作により3-クロロ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンスルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.81(1H, s), 9.69(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.59(2H, m), 7.25(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 6.83(1H, d, J=8Hz), 3.73(2H, t, J=6Hz), 3.24(2H, m), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s), 2.14(2H, m)。

## [0141] 実施例49 表1の化合物58

4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて、表1の化合物28の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-4-ブロモメチルベンゼンスルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.24(1H, s), 9.66(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.80(2H, m), 7.55(4H, m), 7.13(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.07(1H, d, J=5Hz), 6.68(1H, d, J=8Hz), 4.74(2H, d, J=34Hz), 2.65(3H, s), 2.62(3H, s)。

## [0142] 実施例50 表1の化合物59

クロロ炭酸ベンジルを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ベンジルオキシカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.68(1H, s), 9.60(1H, s), 8.49(1H, d, J=5Hz), 7.82(1H, s), 7.42(6H, m), 7.19(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.06(1H, d, J=5Hz), 5.15(2H, s), 2.63(6H, s)。

## [0143] 実施例51 表1の化合物60

クロロ炭酸エチルを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)エトキシカルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.59(1H, s), 9.50(1H, s), 8.49(1H, d, J=5Hz), 7.81(1H, s), 7.46(1H, d, J=8Hz), 7.18(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.05(2H, m), 4.12(2H, q, J=7Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 1.25(3H, t, J=7Hz)。

## [0144] 実施例52 表1の化合物62

3-アセトアミドフェニルグアニジンと製造例2により得られた3-ジメチルアミノ-1-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)プロペノンを用い、参考例3と同様の操作によりN-(3-(4-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.83(1H, s), 9.73(1H, s), 8.53(1H, m), 7.82(1H, s), 7.55(1H, m), 7.33(1H, m), 7.21(2H, m), 2.42(3H, s), 2.34(3H, s), 2.02(3H, s)。

## [0145] 実施例53 表1の化合物67

製造例4により得られたN-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンを用い、表1の化合物8の製造法と同様の操作によりN-(4-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.80(1H, s), 9.54(1H, s), 8.48(1H, d, J=5Hz), 7.66(2H, d, J=9Hz), 7.49(2H, d, J=9Hz), 7.04(1H, d, J=5Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 2.02(3H, s)。

[0146] 実施例54 表1の化合物82

3-アセトアミドフェニルグアニジンとShudong Wangら(Journal of Medicinal Chemistry, 47巻1662~1675項2004年)の方法により得られるN'-(5-(3-ジメチルアミノアクリロイル)-4-メチルチアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジンを用い、製造例3と同様の操作によりN-(3-(4-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.82(1H, s), 9.37(1H, s), 8.29(1H, d, J=5Hz), 7.72(1H, s), 7.54(1H, d, J=8Hz), 7.47(2H, s), 7.16(2H, m), 6.83(1H, d, J=5Hz), 2.42(3H, s), 2.01(3H, s)。

[0147] 実施例55 表1の化合物83

3-アセトアミドフェニルグアニジンと製造例2と同様の方法で得られた3-ジメチルアミノ-1-(4-メチル-2-メチルアミノチアゾール-5-イル)プロペノンを用い、製造例3と同様の操作によりN-(3-(4-(4-メチル-2-メチルアミノチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.81(1H, s), 9.37(1H, s), 8.29(1H, d, J=5Hz), 8.01(1H, d, J=5Hz), 7.78(1H, s), 7.47(1H, J=8Hz), 7.16(2H, m), 6.85(1H, d, J=6Hz), 2.83(3H, d, J=5Hz), 2.45(3H, s), 2.01(3H, s)。

[0148] 実施例56 表1の化合物103

実施例1により得られたN-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,4-ジアミンを用い、表1の化合物28の製造法と同様の操作によりN-(4-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.64(1H, s), 9.42(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.73(2H, d, J=9Hz),



7.16(2H, d, J=9Hz), 7.07(1H, d, J=5Hz), 2.93(3H, s), 2.66(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0149] 実施例57 表1の化合物104

2, 2, 2-トリフルオロエタンスルホニルクロリドを用いて、表1の化合物103の製造法と同様の操作によりN-(4-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-(2, 2, 2-トリフルオロエタン)スルホンアミドを得た。  
1H-NMR: 10.15(1H, s), 9.68(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.75(2H, d, J=8Hz), 7.17(2H, d, J=8Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 4.41(2H, q, J=9Hz), 2.66(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0150] 実施例58 表1の化合物105

フェニルメタンスルホニルクロリドを用い、表1の化合物103の製造法と同様の操作によりN-(4-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)フェニルメタンスルホンアミドを得た。  
1H-NMR: 9.63(1H, s), 9.59(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.72(2H, d, J=9Hz), 7.33(5H, m), 7.15(2H, d, J=9Hz), 7.07(1H, d, J=5Hz), 4.39(2H, s), 2.66(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0151] 実施例59 表1の化合物106

2-チオフェンカルボニルクロリドを用い、表1の化合物67の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-チオフェンカルボキサミドを得た。  
1H-NMR: 10.14(1H, s), 9.64(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 8.00(1H, d, J=3Hz), 7.83(1H, d, J=6Hz), 7.74(2H, d, J=8Hz), 7.64(2H, d, J=8Hz), 7.22(1H, dd, J=3Hz, 6Hz), 7.07(1H, d, J=5Hz), 2.66(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0152] 実施例60 表1の化合物54

イソチオシアン酸フェニルを用い、表1の化合物48の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-N'-フェニルチオウレアを得た。  
1H-NMR: 9.74(1H, s), 9.70(1H, s), 9.67(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.91(1H, s), 7.57(1H, d, J=8Hz), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.29(3H, m), 7.09(3H, m), 2.64(3H, s),

2.62(3H, s)。

[0153] 実施例61 表1の化合物26

3-クロロチオフエン-2-カルボン酸を用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(3-クロロチオフエン)カルボキサミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.10(1H, s), 9.70(1H, s), 8.52(1H, d, J=5Hz), 8.10(1H, s), 7.91(1H, d, J=5Hz), 7.52(1H, m), 7.28(2H, m), 7.21(1H, d, J=5Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.62(3H, s)。

[0154] 実施例62 表1の化合物44

実施例37により得られた2-アミノ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド・塩酸塩(0.10g, 0.26mmol)及びトリエチルアミン(0.06ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に塩化アセチル(0.02ml)を加え室温で一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取することにより2-アセチルアミノ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド(0.06g, 58%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.86(1H, s), 9.64(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 8.16(1H, m), 7.88(1H, s), 7.52(1H, m), 7.23(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 3.87(2H, d, J=6Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.89(3H, s)。

[0155] 実施例63 表1の化合物45

実施例38により得られた3-アミノ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンアミドを用い、表1の化合物44の製造法と同様の操作により3-アセチルアミノ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.86(1H, s), 9.64(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 8.16(1H, m), 7.88(1H, s), 7.52(1H, m), 7.23(2H, m), 7.07(1H, d, J=5Hz), 3.87(2H, d, J=6Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.89(3H, s)。

[0156] 実施例64 表1の化合物46

実施例39により得られた4-アミノ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミドを用い、表1の化合物44の製造法と同様の操作により4-アセチルアミノ-N-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ブタンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.86(1H, s), 9.62(1H, s), 8.50(1H, d, J=5Hz), 7.92(1H, m), 7.87(1H, s), 7.50(1H, d, J=8Hz), 7.23(2H, m), 7.06(1H, d, J=5Hz), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s), 1.79(3H, s)。

[0157] 実施例65 表1の化合物119

塩化クロロアセチルを用い、表1の化合物67の製造法と同様の操作により2-クロロ-N-(4-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを得た。さらに表1の化合物31の製造法と同様の操作によりN-(4-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミドを得た。その後、4N塩酸/酢酸エチルで処理することにより塩酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.60(1H, s), 9.58(1H, s), 8.49(1H, d, J=5Hz), 7.69(2H, d, J=9Hz), 7.55(2H, d, J=9Hz), 7.06(1H, d, J=5Hz), 3.65(4H, m), 3.11(2H, s), 2.65(3H, s), 2.63(3H, s)。

[0158] 実施例66 表1の化合物120

実施例65により得られた2-クロロ-N-(4-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミドを用い、表1の化合物32の製造法と同様の操作によりN-(4-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)アセトアミドを得た。その後、4N塩酸/酢酸エチルで処理することにより塩酸塩とした。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.56(1H, s), 9.69(1H, s), 8.95(2H, brs), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.72(2H, d, J=9Hz), 7.54(2H, d, J=9Hz), 7.08(1H, d, J=5Hz), 3.96(2H, m), 3.10(2H, m), 2.67(3H, s), 2.64(3H, s)。

[0159] 実施例67 表1の化合物108

ニコチン酸クロリドを用い、表1の化合物67の製造法と同様の操作によりN-(4-(

4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)ニコチンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 10.40(1H, s), 9.66(1H, s), 9.11(1H, d, J=2Hz), 8.76(1H, dd, J=2Hz, 5Hz), 8.51(1H, d, J=5Hz), 8.31(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.76(2H, d, J=8Hz), 7.70(2H, d, J=8Hz), 7.57(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7.07(1H, d, J=5Hz), 2.66(3H, s), 2.65(3H, s)。

[0160] 実施例68 表1の化合物135

1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸を用い、表1の化合物23の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)1-アセチルピペリジン-4-カルボンキシアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.85(1H, s), 9.62(1H, s), 8.50(1H, d, J=4Hz), 7.47(1H, dt, J=2Hz, 8Hz), 7.22(2H, m), 7.06(1H, d, J=4Hz), 4.41(1H, m), 3.88(1H, m), 3.05(1H, m), 2.66(3H, s), 2.65(3H, s), 2.65-2.55(2H, m), 2.01(3H, s), 1.85-1.70(2H, m), 1.60(1H, m), 1.45(1H, m)。

[0161] 実施例69 表1の化合物57

実施例48により得られた3-クロロ-N-(3-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロパンスルホンアミド(0.23g、0.52mmol)にモルホリン(10ml)を加え70℃にて一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ取することによりN-(4-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)-3-モルホリノプロパンスルホンアミド(0.18g、70%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.78(1H, s), 9.73(1H, s), 8.51(1H, d, J=5Hz), 7.64-7.56(2H, m), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, d, J=5Hz), 6.83(1H, t, J=8Hz), 3.41(4H, s), 3.16(2H, t, J=6Hz), 2.65(3H, s), 2.64(3H, s), 2.30(2H, t, J=6Hz), 2.19(4H, s), 1.82(2H, m)。

[0162] 実施例70 表1の化合物70

4-メチル-3-ニトロフェニルグアニジンを用い製造例3及び4と同様の方法により4-メチル-N-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミンを得た。得られた上記化合物を用い表1の化合物8の製造

法と同様の操作によりN-(5-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.57(1H, s), 9.28(1H, s), 8.49(1H, d, J=5Hz), 7.76(1H, s), 7.53(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, d, J=8Hz), 7.05(1H, d, J=5Hz), 2.64(3H, s), 2.63(3H, s), 2.13(3H, s), 2.05(3H, s)。

[0163] 実施例71 表1の化合物69

2-メチル-5-ニトロフェニルグアニジンを用い表1の化合物70の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-4-メチルフェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.80(1H, s), 8.86(1H, s), 8.39(1H, d, J=5Hz), 7.63(1H, d, J=2Hz), 7.31(1H, dd, J=2Hz&8Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=5Hz), 2.61(3H, s), 2.54(3H, s), 2.14(3H, s), 2.01(3H, s)。

[0164] 実施例72 表1の化合物68

2-メチル-3-ニトロフェニルグアニジンを用い表1の化合物70の製造法と同様の操作によりN-(3-(4-(2,4-ジメチルチアゾール-5-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)-2-メチルフェニル)アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR: 9.32(1H, s), 8.90(1H, s), 8.38(1H, d, J=5Hz), 7.25(1H, d, J=2Hz), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, t, J=8Hz), 6.95(1H, d, J=5Hz), 2.61(3H, s), 2.55(3H, s), 2.07(3H, s), 2.05(3H, s)。

[0165] 薬理実験例1 オーロラ2キナーゼ活性阻害作用

(1) オーロラ2キナーゼの調製

Hela細胞(ATCC No.CCL-2)から常法に従いTotal RNAを抽出し、逆転写酵素反応によりcDNAを合成した。当該cDNAを鋳型としてPCR反応を行った。PCR反応に供したプライマー配列は配列番号1(5'-GGA ATT CCA TAT GGA CCG ATC TAA AGA AAA CTG-3')及び配列番号2(5'-GGG GGG CTC GAG AGA CTG TTT GCT AGC TGA TTC-3')である。

[0166] 当該PCR反応により得られた配列は、先に引用した文献(Tne EMBO Journal Vol.17 No.11 p3052-3065 1998)に報告されているオーロラ2キナーゼコード遺伝

子の配列と同一であった。

- [0167] 増幅させたオーロラ2キナーゼコード遺伝子を、大腸菌発現ベクター pET32a(Novagen社製)に導入し、組換え体を作製した。組換え体は、Ambrookらの「分子クローニング-実験マニュアル、第二版(1989 Cold Spring Harbor Laboratory press)」、及びAusubelらの「分子生物学における現在のプロトコール、(1999 John Wiley and Sons Inc.)」に従い得ることができる。
- [0168] その後、組換え体をタンパク大量発現用大腸菌BL21R株(Novagen社)に導入し、オーロラ2キナーゼ大量発現用大腸菌株を作製した。
- [0169] オーロラ2キナーゼ大量発現用大腸菌株をAmpicilin( 50 ug/ml )を含有するLB培地で培養した。37℃で1時間振とう培養した後に、オーロラ2キナーゼを発現誘導するために、培養温度を25℃に設定し、終濃度0.1mM IPTG (SIGMA社)を添加し、25℃にて24時間振とう培養した。その後、培養液を7000rpm 10分遠心分離し、菌体を回収した。
- [0170] 回収した菌体を36mlのlysis buffer[50mM Tris pH6.8, 150mM NaCl, 20mM  $\beta$ -Glycerophosphate, 0.3mM Na<sub>3</sub>V0<sub>4</sub>, 50mM NaF, 2mM PMSF(フッ化フェニルメチルスルフォニル), プロテアーゼ阻害剤カクテル錠(ベーリンガーマンハイム社) 1錠]に懸濁し、超音波破碎をした。さらに、蛋白質間非特異的結合を解離させるために4mlの10%NP-40(和光純薬)を添加した。
- [0171] その後、液中の組換えオーロラ2キナーゼをNi-NTA agaroseビーズ (QIAGEN社)に吸着させ、組換えオーロラ2キナーゼが吸着したビーズを50mlのK buffer (1M KCl/1xTNT)、G buffer (30%Glycerol, 0.5M KCl/ 1xTNT)で洗浄し、オーロラ2キナーゼを取得した。
- [0172] (2)オーロラ2キナーゼアッセイ  
各ウェルに酵素反応用緩衝液(200mM Tris-HCl(pH7.0)、100mM MgCl<sub>2</sub>)1.5  $\mu$ l、50mM ジチオスレイトール1.5  $\mu$ l、1mM ペプチド基質[LRRASLG]1.5  $\mu$ l、及び、化合物を添加したDMSO溶液1.5  $\mu$ lを加えた。
- [0173] 酵素希釈液[50mM Tris-HCl (pH6.8)、200mM NaCl、50% グリセロール、1mg/ml BSA]中にて希釈したオーロラ2キナーゼ(1mg/ml) 1.5  $\mu$ lを「ブランク」ウェル以外の

全てのウェルに添加した。オーロラ2キナーゼを含まない酵素希釈液1.5  $\mu$  lを「ブランク」ウェルに添加した。「トータル」ウェルには、化合物未添加のDMSO溶液を1.5  $\mu$  l加えた。

[0174] 次に、全ての試験ウェルに、1.2  $\mu$  Ci[(32P)ATP(室町薬品、比活性>3500Ci/mmol)]を含有する30  $\mu$  M ATP溶液5  $\mu$  lを添加して、室温で60分間インキュベートし、反応混合物5  $\mu$  lをホスホセルロース(Wattman、p81)フィルター上にスポットティングし、リン酸化された32P-標識ペプチドをフィルター上に吸着させた。その後フィルターを0.75%リン酸溶液で3回洗浄して未反応物を除去し、反応した32PをBAS5000(FUJIFILM社)を用いて計数した。

[0175] 「ブランク」(酵素なし)の計数値を0%とし、「トータル」(化合物なし)の計数値を100%とし、これら対照値を使用して、酵素活性のIC50値を決定した。

[0176] (3)評価結果

前述の(2)オーロラ2キナーゼアッセイの操作手順に従い化合物を評価した結果、本発明の式(I)の化合物がオーロラ2キナーゼ活性を阻害することが認められた。その結果を表2に示す。表2に示す「化合物」欄は、表1に記載されている化合物番号をそれぞれ示す。

[0177] [表2]

化合物	IC50値(nM)
26	20
44	8
45	8
46	5
54	16
108	15
119	37
120	71
135	4

[0178] この結果より、本発明の実施例で示された化合物は、強力なオーロラ2キナーゼ活性阻害作用を示すことが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0179] 本発明によれば、新規なアミノピリミジン化合物を提供することができる。

[0180] なお本出願は、2004年5月20日付で出願された日本特許出願(特願2004-150962号)に基づいており、その全体が引用により援用される。

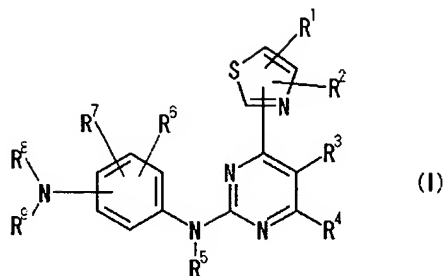




## 請求の範囲

[1] 下記式(I)

[化1]



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なってハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ又はアシルアミノを示し、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシを示し、

R<sup>5</sup>は水素原子、アルキル又はアシルを示し、

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ニトロ又はシアノを示し、

R<sup>8</sup>はCOR<sup>10</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>又はOR<sup>10</sup>を示し[式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、同一又は異なって-T-R<sup>12</sup>(式中、Tは、存在しないか、C<sub>1-6</sub>のアルキレン、C<sub>2-6</sub>のアルケニレン、C<sub>2-6</sub>のアルキニレン又はそのアルキレン、アルケニレン、アルキニレンのうち1から3個のメチレンを-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)N(R<sup>14</sup>)-、-OC(=O)N(R<sup>14</sup>)-、-NR<sup>14</sup>-、-N(R<sup>14</sup>)O-、N(R<sup>14</sup>)C(=O)-、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)O-、-N(R<sup>14</sup>)C(=O)N(R<sup>15</sup>)-、-S(O<sub>2</sub>)-、NR<sup>14</sup>S(O<sub>2</sub>)-、-S(O<sub>2</sub>)N(R<sup>14</sup>)-、-N(R<sup>14</sup>)C(NH)N(R<sup>15</sup>)-、酸素原子又は硫黄原子で置換したもの)のいずれかを示し(式中、R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>は、同一又は異なって水素又はアルキルを示す。)、R<sup>12</sup>は水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アルキル、アミノ、シクロアルキル、複素環又はアリールを示す。]又はR<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>が相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基を示す。]

$R^9$ は水素原子、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ又はアシルを示すが、 $R^8$ が $OR^{10}$ を示す場合は、 $R^9$ は水素原子を示し、又は、

$R^8$ 及び $R^9$ は、相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基を示す。]

で表される化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

- [2] 上記式(I)中、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同一又は異なって水素原子又はアルキルを示し、  
 $R^6$ 及び $R^7$ は、同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ヒドロキシ又はアルコキシを示し、

$R^8$ は $COR^{10}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $SO_2R^{10}$ 又は $OR^{10}$ を示し[式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、同一又は異なって $-T-R^{12}$ {式中、 $T$ は、存在しないか、 $C_{1-6}$ のアルキレン又はそのアルキレンのうち1から3個のメチレンを $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-N(R^{14})C(=O)-$ 又は酸素原子で置換したもののいずれかを示す。}又は $R^{10}$ と $R^{11}$ が相互に結合する窒素原子とともに、さらに、酸素原子、硫黄原子及びN Hから選ばれるヘテロ原子を含んでいてもよく、置換基を有していてもよい5から7員環を形成する基を示す。]、

$R^9$ は水素原子、アルキル又はアシルを示すか、又は、

$R^8$ 及び $R^9$ は、相互に結合する窒素原子とともに5から7員環を形成する基を示す請求項1に記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

- [3] 上記式(I)中、 $R^1$ 及び $R^2$ が同一又は異なって、アルキル又はアシルアミノを示す請求項1又は2に記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。  
[4] 上記式(I)中、 $R^3$ 及び $R^4$ がそれぞれ水素原子を示す請求項1から3のいずれかに記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

- [5] 上記式(I)中、 $R^5$ が水素原子を示す請求項1から3のいずれかに記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

- [6] 上記式(I)中、 $R^3$ 及び $R^4$ がそれぞれ水素原子を示し、 $R^5$ が水素原子を示す請求項1から5のいずれかに記載の化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物又は溶媒和物。

- [7] 請求項1から6で表されるアミノピリミジン化合物又はその医薬上許容される塩、水和物、水付加物及び溶媒和物を含有することを特徴とする癌の予防及び／又は治療

剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009119

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D417/04, A61K31/506, 31/5377, 31/551, A61P35/00, C07D417/14// A61P43/00  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D417/04, A61K31/506, 31/5377, 31/551, A61P35/00, C07D417/14// A61P43/00  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Caplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Campbell M, Shudong W, Sian A. et al.,	1-6
Y	Structural Determinants of CDK4 Inhibition and Design of Selective ATP Competitive Inhibitors, Chemistry & Biology, April, 2004, Vol.11, pages 525 to 534., Introduction; table 3; compound Nos. 5 to 10	1-7
Y	JP 2003-528872 A (CYCLACEL LTD.), 30 September, 2003 (30.09.03), Claims 1 to 4 & WO 2001/072745 A1 & US 2002/0019404 A1 & EP 1274705 A1	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 July, 2005 (29.07.05)		Date of mailing of the international search report 16 August, 2005 (16.08.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009119

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-503971 A (CIBE-GEIGY AG.), 30 April, 1996 (30.04.96), Claims 1, 6, 9 to 11; page 31, line 19 to ] page 37, line 10 & WO 95/09847 A1 & EP 672035 A1 & US 5612340 A	1, 2, 4-7
A	WO 2002/096905 A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 05 December, 2002 (05.12.02), Claims 1, 7, 11, 13 & US 2003/0119856 A1 & EP 1392684 A1	1-7
P,X	WO 2004/043953 A1 (CYCLACEL LTD.), 27 May, 2004 (27.05.04), Claims; table 1; compound Nos. 1, 45; table 2 & AU 2003/301977 A1	1-7
E,X	WO 2005/052147 A2 (CYCLACEL LTD.), 09 June, 2005 (09.06.05), Claims 16, 45 to 50 (Family: none)	1-7

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D417/04, A61K31/506, 31/5377, 31/551, A61P35/00, C07D417/14 // A61P43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D417/04, A61K31/506, 31/5377, 31/551, A61P35/00, C07D417/14 // A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Campbell M, Shudong W, Sian A, et.al.	1-6
Y	Structural Determinants of CDK4 Inhibition and Design of Selective ATP Competitive Inhibitors, Chemistry & Biology, April, 2004, Vol.11, Page 525-534. Introduction, 表3の化合物5~10など	1-7
Y	JP 2003-528872A (サイクラセル・リミテッド) 2003.09.30 特許請求の範囲1~4など	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.07.2005

国際調査報告の発送日

16.8.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

4C

3337

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& WO 2001/072745 A1 & US 2002/0019404 A1 & EP 1274705 A1	
X	JP 8-503971 A (チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト) 1996.04.30 特許請求の範囲 1、6、9～11、第31頁第19行～第37頁第10行など & WO 95/09847 A1 & EP 672035 A1 & US 5612340 A	1, 2, 4-7
A	WO 2002/096905 A1 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated) 2002.12.05. 請求の範囲 1、7、11、13 など & US2003/0119856 A1 & EP 1392684 A1	1-7
PX	WO 2004/043953 A1 (CYCLACEL LIMITED) 2004.05.27 請求の範囲、表1の化合物1、45など、表2など & AU 2003/301977 A1	1-7
EX	WO 2005/052147 A2 (CYCLACEL LIMITED) 2005.06.09 請求の範囲 16、45～50 など (ファミリーなし)	1-7